

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trosipiumchlorid Glenmark 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist Trosipiumchlorid. Jede Filmtablette enthält 20 mg Trosipiumchlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 10 mg Lactose-Monohydrat und 18,5 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Bräunlich-gelbe bis hellbraune, runde, bikonvexe Filmtabletten, mit der Prägung "L" auf der einen Seite und "1" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und Harndrang bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (z.B. idiopathische oder neurologische Detrusorhyperreflexie).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Filmtablette zweimal täglich (entsprechend 40 mg Trosipiumchlorid täglich).

Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen von 3-6 Monaten überprüft werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73 m²) beträgt die empfohlene Dosis eine Filmtablette täglich oder jeden zweiten Tag (entsprechend 20 mg Trosipiumchlorid täglich oder jeden zweiten Tag).

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trosipiumchlorid Glenmark 20 mg Filmtabletten bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Da keine Daten vorliegen, ist die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollten unzerkaut mit einem Glas Wasser vor den Mahlzeiten auf nüchternen Magen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Trosipiumchlorid ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnretention, schweren gastrointestinalen Störungen

(einschließlich toxischem Megakolon), Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom und Tachyarrhythmie.

Trosipiumchlorid ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trosipiumchlorid oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trosipiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten

- mit mechanischen Stenosen des Magen-Darm-Trakts wie z.B. Pylorusstenose
- mit obstruktiven Harnabflussstörungen mit der Gefahr der Restharnbildung
- mit autonomer Neuropathie
- mit Hiatushernie mit Refluxösophagitis
- bei denen eine beschleunigte Herzfrequenz unerwünscht ist, z. B. bei Hyperthyreose, koronarer Herzerkrankung und Stauungsherzinsuffizienz.

Leberfunktionsstörung

Da keine Untersuchungsergebnisse an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird von der Behandlung dieser Patienten mit Trosipiumchlorid abgeraten. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Trosipiumchlorid wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet. Deshalb ist bei dieser Gruppe von Patienten, aber auch bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Organische Ursachen für Pollakisurie, Harndrang und Dranginkontinenz wie Herz- oder Nierenkrankheiten sowie Polydipsie oder Infektionen und Tumoren der Harnorgane sollten vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.

Trosipiumchlorid Glenmark 20 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Patienten mit seltener hereditärer Fruktose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Folgende pharmakodynamische Wechselwirkungen können möglicherweise auftreten:

- Wirkungsverstärkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (z.B. Amantadin, trizyklische Antidepressiva)
- Verstärkung der tachykarden Wirkung von β -Sympathomimetika
- Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z. B. Metoclopramid)

Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, ist die Möglichkeit einer Veränderung der Resorption anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nicht auszuschließen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine Hemmung der Resorption von Trosipiumchlorid durch Arzneimittel wie Guar, Colestyramin und Colestipol ist nicht auszuschließen. Deshalb wird die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Trosipiumchlorid nicht empfohlen.

Metabolische Interaktionen von Trosipiumchlorid wurden *in vitro* an Cytochrom-P450-Enzymen untersucht, die am Arzneistoffwechsel beteiligt sind (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Eine Wirkung auf ihre metabolischen Aktivitäten wurde nicht festgestellt. Da Trosipiumchlorid nur geringfügig metabolisiert wird und die Esterhydrolyse der einzig relevante Stoffwechselweg ist, sind metabolische Interaktionen nicht zu erwarten.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Trosipiumchlorid nicht die Pharmakokinetik von Digoxin beeinflusst, kann eine Wechselwirkung mit tubulär aktiv sezernierten Wirkstoffen nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte findet ein Übertritt von Trosipiumchlorid in die Plazenta und in die Milch des Muttertieres statt.

Für Trosipiumchlorid Glenmark liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor.

Bei der Verschreibung an schwangere oder stillende Frauen ist daher Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vornehmlich durch Störungen der Akkomodation kann es zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen kommen.

Untersuchungen anderer Parameter zur Messung der Fahrtüchtigkeit (visuelle Orientierung, allgemeine Reaktionsbereitschaft, Reaktion unter Stress, Konzentration und motorische Koordination) haben jedoch keine Hinweise auf einen Einfluss von Trosipiumchlorid ergeben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen und Verstopfung, die bei einer Behandlung mit Trosipiumchlorid auftreten können, basieren vor allem auf den typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffes.

In klinischen Studien der Phase III war Mundtrockenheit eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei ungefähr 18 % der mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten und bei ungefähr 6 % der mit Placebo behandelten Patienten auftrat (von insgesamt 1931 Patienten erhielten 911 Patienten Placebo).

Die folgende Tabelle listet die möglichen Nebenwirkungen auf, die für mit Trosipiumchlorid behandelte Patienten berichtet wurden:

	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100);	Selten (≥1/10.000, <1/1.000);	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herz-erkrankungen			Tachykardie			Tachy-arrhythmie
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Schwindel		Halluzinationen*, Verwirrtheit*, Agitiertheit*
Augenerkrankungen				Sehstörungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit	Blähungen, Durchfall			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Miktionsstörungen, Harnretention		

	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100);	Selten (≥1/10.000, <1/1.000);	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Hautausschlag	Angioödem	Pruritus, Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/ Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie, Gelenkschmerz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen			Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaxie
Untersuchungen						Geringer bis mäßiger Anstieg der Serumtransaminasenspiegel

* Diese Nebenwirkungen sind überwiegend bei älteren Patienten aufgetreten und können durch neurologische Erkrankungen und/oder gleichzeitige Einnahme anderer anticholinerg wirkender Substanzen begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 360 mg Trosopiumchlorid wurde bei gesunden Probanden verstärkt Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsstörungen beobachtet. Fälle schwerwiegender Überdosierung oder Vergiftung mit Trosopiumchlorid sind bisher nicht bekannt geworden. Als Zeichen einer Vergiftung mit Trosopiumchlorid sind verstärkte anticholinerge Symptome zu erwarten.

Bei Vorliegen einer Vergiftung sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Magenspülung und Verminderung der Resorption (z.B. Aktivkohle)
- Lokale Gabe von Pilocarpin bei Glaukompatienten
- Katheterisierung bei Patienten mit Harnverhalt
- Gabe eines Parasympathomimetikums (z.B. Neostigmin) bei schweren Symptomen
- Gabe von Betablockern bei ungenügendem Ansprechen, ausgeprägter Tachykardie und/oder Kreislaufinstabilität (z. B. initial 1 mg Propranolol i.v. unter EKG- und Blutdruckkontrolle).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika
ATC-Code: G04BD09

Trosopiumchlorid ist ein quaternäres Derivat von Nortropan und gehört deshalb zur Klasse der Parasympatholytika oder Anticholinergika. Die Substanz konkurriert konzentrationsabhängig mit Acetylcholin, dem körpereigenen Transmitter an postsynaptischen parasympathischen Bindungsstellen. Trosopiumchlorid hat eine hohe Affinität zu muskarinischen Rezeptoren vom sogenannten M₁-, M₂- und M₃-Subtyp und bindet nur vernachlässigbar gering an nikotinische Rezeptoren.

Infolgedessen ist der anticholinerge Effekt von Trosipiumchlorid als relaxierende Eigenschaft an der glatten Muskulatur und an Organfunktionen feststellbar, die über muskarinische Rezeptoren ausgelöst werden. Sowohl in präklinischen als auch in klinischen Untersuchungen vermindert Trosipiumchlorid den kontraktile Tonus der glatten Muskulatur im Gastrointestinal- und im Urogenitaltrakt. Darüber hinaus kann es die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion ebenso wie die Akkommodationsfähigkeit der Augen hemmen. Zentrale Effekte wurden bislang nicht beobachtet.

In zwei spezifischen Sicherheitsstudien, die an gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass Trosipiumchlorid keinen Einfluss auf die kardiale Repolarisation ausübt, jedoch eine regelmäßige und dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt. Eine Langzeitstudie mit zweimal täglich 20 mg Trosipiumchlorid ergab eine Zunahme von QT > 60 msec bei 1,5 % (3/197) der eingeschlossenen Patienten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar. Die routinemäßige Erfassung der kardialen Sicherheit in zwei weiteren placebo-kontrollierten klinischen Studien mit dreimonatiger Dauer spricht nicht für einen derartigen Einfluss von Trosipiumchlorid: in der ersten Studie konnte eine Zunahme von QTcF \geq 60 msec bei 4/258 (1,6 %) der mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten beobachtet werden, gegenüber 9/256 (3,5 %) in der Placebogruppe. Vergleichbare Zahlen fanden sich in der zweiten Studie mit 8/326 (2,5 %) der mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten gegenüber 8/325 (2,5 %) in der Placebogruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Trosipiumchlorid werden nach 4–6 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Nach einer Einmalgabe von 20 mg beträgt der maximale Plasmaspiegel ca. 4 ng/ml. Innerhalb des untersuchten Dosisbereiches von 20–60 mg als Einzeldosen waren die Plasmaspiegel dosisproportional. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Trosipiumchlorid beträgt $9,6 \pm 4,5$ % (Mittelwert \pm Standardabweichung). Im Steady-State beträgt die intraindividuelle Variabilität 16 % und die interindividuelle Variabilität 36 %.

Auswirkung von Nahrung

Die Bioverfügbarkeit von Trosipiumchlorid wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere durch Aufnahme von Nahrung mit hohem Fettanteil, herabgesetzt. Nach einer fettreichen Mahlzeit sinken die mittleren C_{max} und AUC-Werte auf 15–20 % der Werte im Nüchternzustand. Bei der Aufnahme zeigt Trosipiumchlorid eine tageszeitliche Variabilität durch eine Verringerung sowohl von C_{max} als auch von AUC bei der Abend- im Vergleich zur Morgendosis.

Verteilung, Biotransformation und Elimination

Das systemisch verfügbare Trosipiumchlorid wird überwiegend unverändert über die Niere ausgeschieden, wobei ein geringerer Teil (10 % der renalen Ausscheidung) als Spiroalkohol, ein durch Estherhydrolyse gebildeter Metabolit, im Urin auftritt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich

10–20 Stunden. Eine Akkumulation findet nicht statt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50–80 %. Die Blut-Hirn-Schranke ist für Trosipiumchlorid wegen seiner chemischen Eigenschaften (niedrige Lipophilie als quaternäres Amin) praktisch nicht durchlässig.

Ältere Patienten

Die pharmakokinetische Daten bei älteren Patienten zeigen keine wesentlichen Unterschiede.

Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden ebenfalls nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Trosipiumchlorid bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 8–32 ml/min/1,73 m²) war der mittlere AUC-Wert um das Vierfache erhöht, der C_{max} -Wert um das Zweifache höher und die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu den gesunden Probanden verdoppelt.

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Ergebnisse einer Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion lassen keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe erkennen und stehen in Übereinstimmung mit der untergeordneten Rolle des Lebermetabolismus bei der Elimination von Trosipiumchlorid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten für Trosipiumchlorid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei der Ratte wurde ein Übertritt von Trosipiumchlorid in die Plazenta und die Muttermilch festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Zellulose
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Sucrose
Copovidon
Macrogol 6000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

85831.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Mai 2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 23. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig